

Bijlage III

Wijzigingen in relevante rubrieken van de productinformatie

Opmerking:

Deze wijzigingen in de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter zijn het resultaat van de verwijzingsprocedure.

De productinformatie kan vervolgens door de bevoegde autoriteiten van de lidstaat, in overleg met de referentielidstaat, worden bijgewerkt overeenkomstig de procedures van titel III, hoofdstuk 4, van Richtlijn 2001/83/EG.

Wijzigingen in de relevante rubrieken van de productinformatie

Voor alle producten in bijlage I moet de bestaande productinformatie worden gewijzigd (toevoeging, vervanging of schrapping van de tekst, voor zover van toepassing) om de hieronder overeengekomen bewoording weer te geven:

Samenvatting van de productkenmerken

4.2 Dosering en wijze van toediening

[De volgende bewoording moet worden toegevoegd, voor zover van toepassing]

Wijze van toediening

Als alternatief voor een bolusinjectie kan terlipressine worden toegediend als continue intraveneuze (i.v.) infusie met een aanvangsdosis van 2 mg terlipressineacetaat/24 uur en worden verhoogd tot maximaal 12 mg terlipressineacetaat/24 uur. Toediening van terlipressine als continue i.v. infusie lijkt geassocieerd met lagere percentages ernstige bijwerkingen in vergelijking met toediening via een i.v. bolus (zie rubriek 5.1).

Speciale patiëntpopulaties

Hepatorenaal syndroom type 1

Nierfunctiestoornis

Het gebruik van terlipressine moet worden vermeden bij patiënten met gevorderde nierinsufficiëntie, d.w.z. serumcreatinine \geq 442 μ mol/l (5,0 mg/dl), tenzij het voordeel groter wordt geacht dan de risico's (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Het gebruik van terlipressine moet worden vermeden bij patiënten met een ernstige leveraandoening, gedefinieerd als Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) graad 3 en/of een 'Model for End-stage Liver Disease' (MELD)-score \geq 39, tenzij het voordeel groter wordt geacht dan de risico's (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Hepatorenaal syndroom type 1: (...) of i.v. infusie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

[De volgende bewoording moet in deze rubriek worden opgenomen].

Controle tijdens de behandeling

Tijdens de behandeling zijn regelmatige controle van bloeddruk, hartslag, zuurstofsaturatie, serumspiegels van natrium en kalium, alsmede vochtbalans vereist. Bijzondere zorg is vereist bij de behandeling van patiënten met hart- en vaatziekten of longaandoeningen, aangezien terlipressine ischemie en pulmonale vaatstuwning kan induceren.

Hepatorenaal syndroom type 1

Nierfunctiestoornis

De behandeling van hepatorenaal syndroom type 1 met terlipressine moet worden vermeden bij patiënten met gevorderde nierinsufficiëntie, d.w.z. serumcreatinine $\geq 442 \mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dl), tenzij het voordeel groter wordt geacht dan de risico's. In klinisch onderzoek zijn een verminderd nierfunctieherstel, een verhoogd risico op bijwerkingen en een verhoogde mortaliteit bij deze patiëntengroep waargenomen (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

De behandeling van hepatorenaal syndroom type 1 met terlipressine moet worden vermeden bij patiënten met een ernstige leveraandoening, gedefinieerd als Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) graad 3 en/of een 'Model for End-stage Liver Disease' (MELD)-score ≥ 39 , tenzij het voordeel groter wordt geacht dan de risico's. In klinisch onderzoek zijn een verminderd nierfunctieherstel, een verhoogd risico op respiratoir falen en een verhoogde mortaliteit bij deze patiëntengroep waargenomen (zie rubriek 4.2).

Respiratoire problemen

Er zijn fatale gevallen van respiratoir falen gemeld, waaronder respiratoir falen als gevolg van vochtoverbelasting, bij patiënten die werden behandeld met terlipressine voor hepatorenaal syndroom type 1.

Patiënten die last krijgen van ademhalingsmoeilijkheden of bij wie een ademhalingsaandoening verergerd, moeten worden gestabiliseerd voordat zij hun eerste dosis terlipressine krijgen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer terlipressine samen met humaan albumine wordt toegediend als onderdeel van de standaardzorg voor hepatorenaal syndroom type 1. In geval van tekenen of symptomen van respiratoir falen of vochtoverbelasting moet dosisverlaging van humaan albumine worden overwogen. Als de ademhalingsymptomen ernstig zijn of niet verdwijnen, moet de behandeling met terlipressine worden gestaakt.

Sepsis/septische shock

Er zijn gevallen van sepsis/septische shock gemeld, waaronder fatale gevallen, bij patiënten die werden behandeld met terlipressine voor hepatorenaal syndroom type 1. Patiënten moeten dagelijks worden gecontroleerd op tekenen of symptomen die wijzen op een infectie.

4.8 Bijwerkingen

[De volgende bewoording moet in deze rubriek worden opgenomen].

Er zijn bijwerkingen die tweemaal in de tabel voorkomen, omdat de geschatte frequenties per indicatie verschillen.

[De volgende bijwerking(en) moet(en) als volgt worden toegevoegd of herzien:]

Systeem/orgaanklasse Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zeer vaak: respiratoir falen^a

Zeer vaak: dyspneu^a

Vaak: longoedeem^a

Vaak: ademnood^a

Soms: respiratoir falen^b

Soms: longoedeem^b

Soms: ademnood^b

Zelden: dyspneu^b

Systeem/orgaanklasse Infecties en parasitaire aandoeningen:

Soms: Sepsis/septische shock^a

^a Van toepassing op hepatorenaal syndroom type 1. Frequenties zijn berekend op basis van de gepoolde veiligheidspopulatie in de klinische onderzoeken OT-0401, REVERSE en CONFIRM.

^b Van toepassing op <andere goedgekeurde indicaties behalve hepatorenaal syndroom type 1>

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

Veiligheid in verband met de wijze van toediening

Op basis van de resultaten van een specifiek gerandomiseerd gecontroleerd multicentrisch onderzoek lijkt de toediening van terlipressine als continue i.v. infusie geassocieerd met lagere percentages ernstige bijwerkingen in vergelijking met toediening via een i.v. bolus (zie rubriek 4.2 en 5.1).

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

[De volgende bewoording moet in deze rubriek worden opgenomen].

Klinische effectiviteit en veiligheid

Continue intraveneuze infusie versus intraveneuze bolussen bij de behandeling van hepatorenaal syndroom type 1 bij patiënten met cirrose

De veiligheid van continue intraveneuze infusie van terlipressine is vergeleken met intraveneuze bolussen in een open-label gerandomiseerd gecontroleerd multicentrisch onderzoek. Achtenzeventig patiënten met hepatorenaal syndroom type 1 werden willekeurig toegewezen aan ofwel continue intraveneuze infusie van terlipressineacetaat in een initiële dosis van 2 mg/dag, ofwel intraveneuze bolussen terlipressineacetaat in een initiële dosis van 0,5 mg om de 4 uur. Bij het uitblijven van een respons werd de dosis geleidelijk verhoogd tot een einddosis van 12 mg/dag in beide groepen. Albumine werd in beide groepen in dezelfde dosis toegediend. Het primaire eindpunt was de prevalentie van behandelingsgerelateerde bijwerkingen (AE's) tussen de twee groepen. Zowel het totale aantal behandelingsgerelateerde AE's als ernstige behandelingsgerelateerde AE's waren lager in de continue infusiegroep dan in de bolusgroep (alle behandelingsgerelateerde AE's: 12/34 patiënten (35%) versus 23/37 patiënten (62%), $p < 0,025$. Ernstige behandelingsgerelateerde AE's: 7/34 patiënten (21%) vs 16/37 patiënten (43%); $p < 0,05$). De respons op terlipressine was niet statistisch significant verschillend tussen de continue infusie- en de bolusgroep (76% vs 65%). De kans op 90-dagen transplantatievrije overleving was niet significant verschillend tussen de continue infusie- en de bolusgroep (53% vs 69%).

Bijsluiter

2. Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Waarschuwingen en voorzorgen

[De volgende bewoording moet in deze rubriek worden opgenomen].

<PRODUCT NAAM> kan uw risico verhogen op het ontwikkelen van ademhalingsproblemen die levensbedreigend kunnen zijn. Als u moeite heeft met ademen, of klachten van vochtoverbelasting, voordat <PRODUCT NAAM> wordt toegediend of tijdens de behandeling, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Als u wordt behandeld voor een zeer ernstige lever- en nierziekte (hepatorenaal syndroom type 1), moet uw arts ervoor zorgen dat uw hartfunctie en vocht- en elektrolytenbalans tijdens de behandeling worden gecontroleerd. Bijzondere zorg is nodig als u eerder een hart- of longziekte heeft gehad, aangezien <PRODUCT NAAM> hartischemie (afname van de bloedtoevoer naar het hart) en ademhalingsfalen (ernstige ademhalingsmoeilijkheden) kan veroorzaken. Behandeling met <PRODUCT NAAM> moet worden vermeden als u ernstige leverproblemen heeft waarbij ook ernstige problemen met meerdere organen en/of ernstige nierproblemen met zeer hoge niveaus van creatinine (een afvalproduct) in het bloed, omdat dit het risico op ongunstige resultaten verhoogt.

Als u wordt behandeld voor een zeer ernstige lever- en nierziekte, kan <PRODUCT NAAM> het risico verhogen op het ontwikkelen van sepsis (bloedvergiftiging en de extreme reactie van het lichaam op een infectie) en septische shock (een ernstige aandoening die optreedt wanneer een ernstige infectie leidt tot lage bloeddruk en lage bloedstroom). Uw arts zal extra voorzorgsmaatregelen nemen als dit op u van toepassing is.

3. Hoe gebruikt u dit medicijn?

[De volgende bewoording moet worden toegevoegd, voor zover van toepassing]

<X> wordt [geïnjecteerd] **of intraveneus** toegediend.

Hepatorenaal syndroom type 1

U kunt <PRODUCTNAAM> ook als infuus (continu intraveneus infuus) krijgen, meestal beginnend met 2 mg terlipressineacetaat per dag en stapsgewijs verhoogd tot maximaal 12 mg terlipressineacetaat per dag.

4. Mogelijke bijwerkingen

[De volgende bewoording moet worden toegevoegd, voor zover van toepassing]

Vertel het uw arts of andere zorgverlener onmiddellijk:

- Als u ademhalingsproblemen krijgt of als uw ademhalingsvermogen verslechtert (tekenen of klachten van ademhalingsfalen). Deze bijwerking komt zeer vaak voor als u wordt behandeld voor hepatorenaal syndroom type 1 (komt voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten).

- Als u tekenen of klachten van bloedvergiftiging (sepsis/septische shock) ontwikkelt, waaronder koorts en koude rillingen of een zeer lage lichaamstemperatuur, bleke en/of blauwachtige huid, ernstige ademnood, minder plassen dan gewoonlijk, snelle hartslag,

misselijkheid en braken, diarree, vermoeidheid en zwakte, en zich duizelig voelen. Deze bijwerking komt vaak voor als u wordt behandeld voor hepatorenaal syndroom type 1 (komt voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten).

Andere bijwerkingen die met verschillende frequenties kunnen voorkomen, afhankelijk van de ziekte die u heeft.

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten

Als u hepatorenaal syndroom type 1 heeft:

Kortademigheid (dyspneu)

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten

Als u hepatorenaal syndroom type 1 heeft:

Vocht in de longen (longoedeem)

Moeilijkheden met ademen (ademnood)

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten

Als u <ziekten met betrekking tot de andere goedgekeurde indicaties behalve hepatorenaal syndroom type 1> heeft:

Vocht in de longen (longoedeem)

Moeilijkheden met ademen (ademnood)

Zeer zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten

Als u <ziekten met betrekking tot de andere goedgekeurde indicaties behalve hepatorenaal syndroom type 1> heeft:

Kortademigheid (dyspneu)